

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 46

Contribution à l'étude
de
l'ARSÉNORESISTANCE dans la SYPHILIS

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 13 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean PUJO

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
(Section des Troupes coloniales)*

Diplôme d'Hygiène et de Microbiologie

Ancien Externe des Hôpitaux de Toulouse

Né le 24 Avril 1905 à FOS (Haute-Garonne)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1930

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
de l'ARSÉNORÉSISTANCE dans la SYPHILIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545319_0019

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 46

Contribution à l'étude
de
l'ARSÉNORESISTANCE dans la SYPHILIS

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 13 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean PUJO

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
(Section des Troupes coloniales)*

Diplôme d'Hygiène et de Microbiologie

Ancien Externe des Hôpitaux de Toulouse

Né le 24 Avril 1905 à FOS (Haute-Garonne)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1930



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOU
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOUT	GATE	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. NICOLAS, *président* ; DUFOUT, *assesseur* ;
GATÉ et REBATTU, *agregés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE
A MON PÈRE

Ce modeste travail n'est qu'un bien
faible témoignage d'affection et de re-
connaissance pour tous les sacrifices
qu'ils ont bien voulu s'imposer ; nous
leur devons trop !

A MES SŒURS
A MES FRÈRES

En gage d'affection fraternelle.

A TOUS LES MIENS

A CEUX QUI PEUVENT SE PRÉTENDRE MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. NICOLAS

Officier de la Légion d'Honneur

*Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
de la Faculté de Médecine de Lyon*

Il a bien voulu nous inspirer notre
sujet de thèse et nous aider de ses
conseils éclairés.

Nous le prions de croire à notre res-
pectueuse gratitude.

A NOS JUGES

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE TOULOUSE

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

A NOS MAÎTRES DE L'EXTERNAT DES HÔPITAUX
DE TOULOUSE

A NOS MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A NOS CAMARADES DE L'ÉCOLE

Avant-Propos

L'idée première de cette thèse nous a été suggérée par M. le Professeur J. NICOLAS, à l'occasion des nombreuses observations d'arsénorésistance qu'il lui fut donné d'observer dans sa Clinique Dermato-Syphilitique de l'Hôpital de l'Antiquaille à Lyon.

Qu'il nous soit permis ici de le remercier vivement d'avoir bien voulu nous confier ce travail et de nous avoir prodigué ses sages conseils.

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE de l'ARSÉNORÉSISTANCE dans la SYPHILIS

Introduction

La fréquence de plus en plus grande des syphilis arsénorésistantes ou arsénorécidivantes, la difficulté du diagnostic sans cesse accrue par l'aggravation de certaines manifestations syphilitiques par les arsénobenzènes, nous amènent à tenter d'expliquer l'arsénorésistance au double point de vue, clinique et pathogénique.

En effet, ces syphilis arsénorésistantes ou arsénorécidivantes peuvent être pour le médecin la conséquence d'erreurs de la plus grande importance pour le pronostic et la thérapeutique de la syphilis. Déjà, dès le début de l'ère des arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis, les médecins avaient noté dans leurs observations des cas chez lesquels l'emploi de l'arsenic n'avait pas donné de résultats apparents. Certaines montraient même des résultats insuffisants et quelquefois nuls.

Dès le début de la thérapeutique arsenicale, dans une communication faite en 1910 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, RAVAUT signalait les premiers cas d'arsénorésistances.

A cette époque cependant, ce phénomène était tout à fait exceptionnel. On pouvait prétendre à ce moment, grâce au 914, blanchir rapidement un malade porteur de manifestations syphilitiques.

Mais depuis quelques années, les choses ont changé, le phénomène d'arsénorésistance a augmenté de fréquence, bien que la technique du traitement n'ait en rien été modifiée.

Nous allons consacrer notre étude à la novarsénorésistance, compte tenu de ce que la littérature médicale ne possède que peu d'observations sur les cas de résistance aux autres dérivés arsenicaux.

Cependant SILBERSTEIN a montré que les mêmes phénomènes se produisent avec le salvarsan.

En clinique, l'arsénorésistance se manifeste de manière assez variée. Entre les syphilis nettement améliorées et la syphilis absolument résistante au novarsénobenzol, on peut être appelé à voir toute une série de manifestations syphilitiques résistant devant la thérapeutique arsenicale d'une façon tout à fait différente.

Cependant, nous pouvons arriver à individualiser quelques formes assez nettes d'intensité d'arsénorésistance.

Nous allons essayer de présenter trois groupes cliniques d'arsénorésistance pour lesquels nous envisagerons une explication pathogénique et des déductions pratiques :

- 1° Arséno-récidive ;
- 2° Arséno-résistance caractérisée ;
- 3° Arséno-activation.

Historique

Dans notre introduction, nous avons déjà signalé la communication faite en 1910, par M. RAVAUT, à la Société Médicale des Hôpitaux.

Cependant l'arsénorésistance reste dans l'oubli pendant quelques années ; mais depuis cinq ou six ans, elle revient au premier plan. De nombreux auteurs s'intéressent à la question.

A Lyon, notre Maître M. le Professeur J. NICOLAS cite de nouveaux cas et montre avec M. J. LACASSAGNE la fréquence croissante de l'arsénorésistance dans la région lyonnaise, malgré de nombreuses critiques.

Les observations des cas d'arsénorésistance continuent à affluer.

Les travaux et communications de M. le Professeur NICOLAS et de MM. MASSIA, J. LACASSAGNE et FROMENT à Lyon, ceux de MM. GOUGEROT, HUGANEL, HUFSCMIDT, LOUSTE, M. PINARD, LORTAT-JACOB, à Paris, viennent compléter la littérature médicale à ce sujet.

L'arsénorésistance est mise à l'ordre du jour. Et peu à peu cette question si débattue sort de l'ombre.

Cependant, les détracteurs restent nombreux : M. LONGIN à Dijon, MM. IGONET et CHARLET en 1929, dans un travail publié par les *Cahiers de Pratique*

médico-chirurgicale, et M. PETGES en juin 1930, à la réunion de Dermatologie de Strasbourg, s'élèvent contre l'arsénorésistance.

Pour ces auteurs le phénomène d'arsénorésistance n'existerait pas. Ils prétendent ne l'avoir jamais rencontré dans la pratique médicale courante.

Etude Clinique

I. — Arséno récidive

Il faut distinguer « arséno récidivants » et « arséno-résistants », qui trop souvent sont confondus. A côté des cas très nets d'arséno résistance que M. GOUGEROT appelle les « syphilis arséno résistantes complètes », certaines syphilis peuvent présenter une sorte de résistance larvée.

Les cas nets n'échappent que rarement au médecin; mais bien souvent les syphilis demi-arséno résistantes peuvent passer complètement inaperçues.

Il arrive que l'on se trouve parfois en présence d'un malade présentant une manifestation primaire. Sous l'influence du traitement arsenical, on voit fréquemment une évolution vers la guérison, lente, mais souvent complète de l'accident initial.

Néanmoins, dans un temps très rapide, apparaissent parfois des accidents secondaires qui eux-mêmes, sous une nouvelle action des arsénobenzènes, tendent à disparaître. En réalité, les accidents diminuant d'intensité, continuent cependant à exister pendant un temps relativement long, par rapport à la durée du

traitement arsenical. Trop souvent, les médecins se laissent surprendre par cette guérison apparente qui sera suivie bientôt d'une nouvelle récurrence après la cessation du traitement.

Dans une de ses leçons cliniques, M. GUGEROT établit la différence qui existe entre l'arséno résistance et l'arséno récurrence.

« L'arséno résistant a des lésions en pleine activité
« que l'arsenic n'influence pas ;

« L'arséno récurrent a été guéri des accidents vis-
« bles, donc blanchi ; mais quelques jours ou quel-
« ques semaines après la dernière injection arsenicale,
« la syphilis récurrente sous la même forme ou sous une
« forme différente dans un délai beaucoup plus court
« qu'une syphilis normale qui ne reçoit pas un trai-
« tement de consolidation, et l'on a tous les degrés
« entre cette syphilis normale et la syphilis arséno-
« récurrente, qui récurrente dès le lendemain de la
« dernière piqûre ; l'arsenic n'a qu'une *action tem-
« poraire.* »

D'autre part, LOUSTE s'exprime ainsi : « Dans de
« semblables cas le novarsénobenzol suffit juste à
« maintenir le malade sans lésions visibles pendant
« quelque temps mais n'empêche pas l'affection de se
« manifester peu après par des poussées offensives. »

Divers cas d'arsénorécurrente peuvent se présenter au médecin. Ainsi, un syphilitique, sous l'action du traitement arsenical voit ses accidents visibles disparaître, soit assez rapidement, soit assez lentement. Toutefois, arrivé à la fin de la cure et malgré les hautes doses de novarsénobenzol injectées, les manifestations

syphilitiques réapparaissent, persistent malgré la continuation de la thérapeutique. Le malade devient un arsénorécidivant. Ce sont ces malades que M. GOUGEROT appelle « arsénorécidivant précoce » avant la fin de la première cure, ou « arsénorécidivant final ».

Dans un autre cas la syphilis est guérie par un premier traitement arsenical. Après une période de repos de trois à cinq semaines, on recommence les arsénobenzènes et dès les premières injections de ce deuxième traitement, les manifestations syphilitiques réapparaissent et résistent à l'arsenic. Nous nous trouvons devant un « arsénorécidivant précoce et arsénorésistant tardif » (M. GOUGEROT).

Habituellement, un syphilitique a été arséno-sensible, mais il devient un jour arsénorécidivant. Cependant, l'arsenic le blanchit à chaque traitement, ce n'est donc pas un malade arsénorésistant. Mais quelques semaines après les accidents récidivent encore et l'arsenic n'a plus aucune action sur eux. Nous nous trouvons en présence d'un arsénorésistant.

Malgré tout, l'arsénorécidive ne coexiste pas constamment avec l'arsénorésistance. Exceptionnellement, on a pu voir un malade arsénorésistant guéri par un traitement au bismuth, qui au bout de quelques années reçoit de l'arsenic et récidive quelques jours après; mais il est cependant blanchi par le novarsénobenzol. Dans ce cas le malade a cessé d'être arsénorésistant et est devenu arsénorécidivant.

Nombreuses sont les observations d'arsénorécidive. Plusieurs auteurs prétendent que, dans presque tous les cas, l'administration du novarsénobenzol au ma-

lade n'a pas été faite à des doses assez élevées ou assez rapprochées. Néanmoins, on observe des cas d'arséno-récidive après des cures arsénicales qui ne peuvent être taxées d'insuffisance, ainsi que le montrera l'observation n° II.

OBSERVATION I

(M. le Professeur NICOLAS, J. LACASSAGNE et FROMENT)

Le 22 juin 1929, nous sommes consultés par le docteur B... pour un chancre de l'index, datant de cinq jours. L'examen ultra-microscopique montre qu'il fourmille de tréponèmes. Ce jour même nous faisons 0.30 de novarsénobenzol. Le 28 juin, 0.45; le 4 juillet, 0.60; le 11 juillet, 0.75; le 17 juillet, 0.90. A cette date, le chancre est complètement cicatrisé, sans qu'il soit apparu d'accidents secondaires. On continue cependant le traitement : 0.90 le 24 juillet, 0.90 le 31 juillet, 0.90 le 6 août. Revu le 20 septembre, le malade dit présenter, depuis quinze jours, des douleurs osseuses tibiales très violentes, accompagnées de courbatures, d'arthralgies et de maux de tête terribles ; de plus, il est gêné pour respirer. A l'examen, on constate une périostite tibiale très accusée et une roséole à grands éléments généralisés. Enfin les fosses nasales sont presque complètement oblitérées par un épaississement bilatéral de la cloison. On pratique ce jour une injection de 0.30 de novarsénobenzol et le 23 septembre une injection de muthanol. Le 25 septembre, l'injection de 0.45 de novarsénobenzol provoque des vomissements avec diarrhée et température élevée ; aussi cesse-t-on le novarsénobenzol. Le 30 septembre, deuxième injection de muthanol. Dès la première injection de bismuth le malade a été considérablement soulagé : il ne souffre presque plus, la respiration se fait normalement. On continue donc le traitement bismuthique (12 injections faites de cinq en cinq jours). Dès la quatrième injection, le malade peut être considéré comme guéri ; il n'a d'ailleurs présenté aucun accident depuis ce moment.

OBSERVATION II

(Publiée par MM. PINARD, P. VERNIER et Mlle VERSINI.)

Malade de 23 ans, admis le 14 septembre 1928 pour chancre syphilitique (tréponèmes à l'ultra-microscope) ; on lui fait le traitement novarsénobenzolique suivant : le 14 septembre, 0.15 le matin et 0.75 le soir ; le 16 septembre, 0.90 le matin ; le 19 septembre, le 23 septembre, le 29 septembre, le 5 octobre et le 12 octobre, même traitement de 0.90 le matin. Le chancre est alors complètement cicatrisé. Douze jours après la dernière injection, c'est-à-dire le 24 octobre, le malade vient consulter pour des lésions cutanées multiples et polymorphes. La plupart ont un aspect psoriasiforme. Mais surtout il existe des lésions muqueuses des commissures labiales et du pourtour des narines à aspect érosif caractéristique. Le Hecht est alors complètement positif. On pratique une nouvelle série d'injections de novarsénobenzol dont 3 à 1.05 : « des syphilides psoriasiformes se sont transformées en psoriasis typique ».

OBSERVATION III

(Publiée par M. A. FOURNIER)

M. P..., âgé de 24 ans, vient consulter, le 5 novembre 1927, pour une chancrelle typique de la face interne du prépuce, apparue huit jours auparavant, et dont la contagion était rapportée au 20 octobre. Bien que plusieurs examens ultra-microscopiques aient été négatifs, l'apparition d'adénopathies inguinales bilatérales, dures et indolentes, et les modifications progressives de l'aspect de la lésion permettent d'affirmer cliniquement, à la fin de novembre, le diagnostic de chancre mixte. Un examen sérologique, effectué le 30 novembre, le confirme en donnant B.-W. et Hecht + + + et indice de Vernes 70. Cependant le malade ne revient me consulter que le 3 janvier 1928, alors que la roséole est apparue depuis huit jours. Du 3 janvier au 13 mars, je pratique une injec-

tion de 1 cent. de cyanure de Hg (pour éviter une trop forte réaction de Herxheimer) et dix injections de 914 totalisant 6 gr. 45, les premières à des intervalles de cinq jours, les dernières à des intervalles plus considérables, d'ailleurs irréguliers par l'indocilité du malade (0,30, 0,45, 0,60 $\times$ 4, 0,75 $\times$ 2, 0,90 $\times$ 2). Trois semaines environ après la dernière injection apparaissent des syphilides palmaires et plantaires et des syphilides érosives buccales. Du 11 avril au 16 mai, je pratique cinq injections de 914 (0,30, 0,45, 0,60, 0,75 et 0,90), le malade refusant alors les injections intra-musculaires de Bi que je lui conseille. Puis le malade s'absente et ne vient à nouveau me consulter que le 9 juin. L'éruption palmaire et plantaire est demeurée inchangée. Quant aux plaques muqueuses buccales, disparues pendant la 2^e série de 914, elles sont réapparues sitôt la cessation du traitement. Du 9 juin au 20 août, je pratique alors un traitement mixte par onze intra-veineuses de sulfarsénol-zinc totalisant 4 gr. 56 et dix injections de 2 cm³ de muthanol. Les accidents s'atténuent progressivement pour disparaître au milieu du traitement. A noter que le 12 juin une intra-dermaréaction à 0 cc 2 d'hémotyl, selon la méthode de Gougerot et Peyre, avait été positive. Depuis, il n'y a plus eu de récidence ; un examen sérologique, fait le 26 septembre, a donné B.-W. — et Hecht légèrement +.

OBSERVATION IV

(Publiée par M. A. FOURNIER.)

M. A..., 20 ans, vient me consulter pour la première fois le 19 juillet 1928, pour des syphilides érosives multiples du voile du palais et des lèvres, datant de vingt-cinq jours environ. Il a eu un chancre mixte, il y a cinq mois, soigné seulement à la positivité du B.-W. par deux séries de six injections de 914, à doses progressives, séparées par un intervalle d'un mois. Du 19 juillet au 7 septembre, je pratique deux injections de novar (0,30, 0,45, 0,60, 0,75 $\times$ 5, 0,90 $\times$ 2) totalisant 0 gr. 90. Moins d'un mois après la dernière injection, réapparition des plaques muqueuses labiales et gutturales avec

un B.-W et Hecht + + +. Une série de traitement mixte novar et muthanol encore en cours a amené rapidement la disparition de ces accidents.

II. — **Arséno-résistance caractérisée**

Alors que dans le phénomène d'arsénorécidive, le novarsénobenzol paraissait capable d'une action temporaire, dans les cas d'arsénorésistance caractérisée, son action est pour ainsi dire nulle et l'accident pour lequel le malade vient consulter n'est en rien modifié par la cure arsenicale. Il n'est même pas exceptionnel d'assister à l'apparition de manifestations syphilitiques nouvelles, alors que les doses d'arsenic reçues par le malade sont très importantes et qu'elles auraient dû empêcher l'aggravation des lésions.

L'arsénorésistance se présente, soit secondairement, soit d'emblée.

1° **Arséno-résistance secondaire**

Le plus souvent elle est « acquise » ou « d'apparition secondaire ».

Le sujet a déjà présenté des manifestations syphilitiques qui ont disparu sous l'influence d'un traitement énergique; mais une récurrence témoignant d'une arsénorésistance larvée se produit et les nouvelles lésions ne sont nullement influencées par l'arsenic.

D'après M. GOUGEROT, on pourra considérer deux

espèces d'arsénorésistance d'apparition secondaire. Tantôt elle sera « précoce » c'est-à-dire qu'elle apparaîtra dès les premières cures, tantôt, elle sera « tardive » et alors ce ne sera qu'après des années de traitement qu'elle se montrera.

OBSERVATION V

(Publiée par M. LOUSTE.)

Malade blanchi au début par deux séries de 914 intra-veineux (4 gr. 50 et 5 gr.) et 8 injections d'huile grise : le Bordet-Wassermann, positif au début, devient négatif, mais redevient positif un an plus tard; une troisième, puis une quatrième série de 914 (5 gr. et 4 gr. 80) furent faites ; le Bordet-Wassermann étant encore sub-positif, une cinquième série fut mise en train et c'est à la fin de celle-ci (après 5 gr. 25) qu'apparurent des plaques muqueuses des lèvres et des joues, puis une phlébite superficielle de la cuisse gauche, accidents qui se maintinrent malgré cinq doses hebdomadaires de 0,90 de novarsénobenzol, ce qui porte à 9 gr. 75 la quantité de novarsénobenzol, reçues presque sans interruption et sans résultat par ce malade.

OBSERVATION VI

(Publiée par M. L.-M. BONNET.)

Ch..., 18 ans, qui avait déjà antérieurement fait une récurrence rapide après une série de novarsénobenzol, vient à la consultation, le 20 décembre 1926, avec des papules érosives du prépuce; on reprend le novarsénobenzol : 0,30 le 21 décembre, 0,45, le 27, 0,60 le 3 janvier, 0,75 le 10, 0,75 le 17. Voici le résultat : les deux premières injections font diminuer ces lésions ; mais, ensuite, celles-ci se remettent à croî-

tre malgré les trois dernières qui n'ont absolument aucune action. Sirop de Gibert : guérison assez rapide.

2° *Arséno résistance d'emblée*

Cette forme d'arséno-résistance est rare dès la première cure arsenicale, mais on la rencontre cependant.

D'après M. L.-M. BONNET, le phénomène se présente de la façon suivante : « On fait une série de novarsénobenzol à doses croissantes, comme il est d'usage. Les premières injections de la série agissent nettement. Cette action décroît rapidement et les dernières piqûres ne font rien du tout. Les lésions s'immobilisent et parfois même finissent par croître de nouveau. »

Seules les doses très élevées semblent avoir une action évidente quoique assez faible. En réalité, cette action n'est que fictive, car on voit apparaître fréquemment, malgré la durée du traitement arsenical, des accidents secondaires.

Cette arséno-résistance d'emblée peut se voir à tous les stades.

Elle a été constatée dans un cas de traitement prophylactique (MM. GOUGEROT, FERNET, VILENSKY). Le sujet était arséno-résistant avant l'accident primaire, puisque des doses élevées de novarsénobenzol, loin d'empêcher cet accident, l'ont simplement retardé.

Le cas le plus typique se produit à la période primaire où le porteur d'un chancre, bien que soumis à la thérapeutique arsénicale, voit des manifestations

secondaires apparaître. Dans des cas plus rares, un malade porteur d'accidents secondaires, plaques muqueuses, roséole, etc., voit ces manifestations résister à l'arsenic.

Enfin il arrive parfois que, chez de vieux syphilitiques méconnus, tertiaires ou quaternaires, ou encore chez des hérédosyphilitiques ignorés ou non soignés, on voit le phénomène de l'arséno-résistance se produire.

OBSERVATION VII

(Publiée par M. MILAN)

Malade de 27 ans qui contracte, en octobre 1928, un chancre du sillon balano-préputial (tréponèmes à l'ultra-microscope). Il reçoit comme traitement du novarsénobenzol aux doses de 0,45, 0,60, 0,75, 0,90, 0,90, 0,90. Le 6 décembre cependant, il existe toujours des tréponèmes dans les lésions. Le 15 novembre, d'ailleurs, on a commencé un traitement de cyanure de Hg. dont on pratique 33 injections. Le 18 décembre, on reprend le traitement novarsénobenzol aux doses de 0,45, 0,60, 0,75, 0,90, 90, 1 gr. 05, 1,05, 1,05, et 1,05 ; malgré ce traitement énergique, des lésions syphilitiques de voisinage s'étaient développées autour du chancre. Le 5 février on recommence trois injections d'huile grise. Le 25 février, le Bordet-Wassermann est positif et le chancre a encore augmenté. On pratique alors du bismuth qui, très rapidement, amène la cicatrisation. Un mois après, d'ailleurs, le malade revient avec un ictère.

III. — L'arséno activation

À côté de malades chez lesquels l'arsenic n'agit que temporairement et amène une récidive, ou encore, de malades chez lesquels le traitement par les arsénoben-

zènes ne produit aucune action, on trouve des syphilitiques pour lesquels l'arsénobenzol n'est pas seulement inactif mais chez lesquels « chaque injection arsénicale semble donner un coup de fouet à la lésion ».

Les lésions anciennes augmentent. En plus de cela, de nouvelles manifestations apparaissent. Alors que dans la réaction d'Herxheimer il se produit habituellement, mais en général, seulement à la première injection, une réaction passagère — à laquelle succède rapidement une amélioration manifeste — dans le phénomène que nous essayons d'expliquer, l'activation se produit à chaque nouvelle injection, même si toutes sont faites à doses croissantes. Ce phénomène décrit par MM. NICOLAS, LACASSAGNE et FROMENT, sous le nom « d'Arséno-activation », a été étudié aussi par MM. GOUGEROT et Pierre FERNET, sous le nom de « stimuloarséno-résistance » ou « réaction de résistance ».

On est parfois amené à se demander devant de tels phénomènes « si le novarsénobenzol n'a pas accéléré l'apparition des accidents secondaires » et si ces derniers ne se seraient produits moins précocement si l'on n'avait pas essayé de traiter les lésions syphilitiques. Il semble cependant que cela se produise assez rarement. (MM. NICOLAS, L.-M. BONNET, HUFSCMIDT).

Cependant, M. GOUGEROT rapporte avoir vu « dans
« deux familles médicales une cure arsénicale com-
« mencée sur un simple Bordet Wassermann positif,
« déclencher chez une femme syphilitique latente, mé-
« connue, une myélite syphilitique grave; chez une
« jeune fille hérédosyphilitique latente, une kératite
« et iritis intenses ».

Comme pour l'arséno-résistance caractérisée, le phénomène d'activation peut se manifester à diverses périodes de la maladie. Chez de vieux syphilitiques qui ont délaissé tout traitement, et chez lesquels on institue une cure d'entretien, on peut voir, d'après M. Nicolas, « une syphilis qui sommeillait depuis de nombreuses années, se réveiller quelques jours après la fin de ce traitement et donner brusquement lieu à des accidents évolutifs ».

L'observation IX, publiée par M. le Professeur NICOLAS, en est l'illustration.

OBSERVATION VIII

(Publiée par M. PILLON.)

Mlle G..., 22 ans, chancre syphilitique de la lèvre inférieure, du diamètre d'une grosse lentille, datant d'une quinzaine de jours. Grosse adénopathie sous-maxillaire. Reçoit, le 13 juin 1927, une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsénobenzol. Le 18 juin, le chancre a doublé de diamètre. On fait une injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol. Le 24 juin, le chancre est énorme ; une légère roséole est apparue. On fait malgré tout une injection de 0 gr. 45. Le 1^{er} juillet, la malade revient consternée. Elle présente une éruption généralisée même à la face de papules énormes presque géantes ; le chancre lui-même ne présente aucune modification apparente. La malade est alors soumise au traitement bismuthique par injection intramusculaire bi-hebdomadaire d'hydroxyde. Trois jours après la première injection, elle est déjà transformée : le chancre tend à diminuer, les papules s'affaiblissent. Après la quatrième injection, les accidents secondaires ont disparu, le chancre est en bonne voie de cicatrisation. Après une série de dix injections, la malade est en parfait état ; revue deux mois après, elle ne présente aucun accident nouveau.

OBSERVATION IX

(Publiée par M. le Professeur NICOLAS, J. LACASSAGNE
et FROMENT.)

M. R..., 45 ans. Syphilis avérée, il y a dix ans, peu traitée au début, non traitée dans la suite.

Vu le 5 mai 1929, le malade ne présente aucun stigmate de syphilis ; les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht sont toutes deux négatives. On institue un traitement de simple protection. Injection de 0,15 de novarsénobenzol le 6 mai, de 0,30 le 13 mai, de 0,45 le 21 mai.

Le 17 juin, le malade revient parce que depuis huit jours il présente, au niveau du sillon balano-préputial et sur la couronne du gland deux petites ulcérations cratériformes ressemblant à des chancres simples. Cependant, le malade déclare n'avoir pas eu de rapports récents ; d'autre part, on ne trouve pas de bacille de Ducrey au niveau de ces ulcérations. Le 19 juin, l'auto-inoculation et l'intradermo-réaction, pratiquées deux jours auparavant, sont toutes deux négatives. Les lésions ont augmenté. Devant ces constatations on pense à la possibilité d'accidents tertiaires et l'on pratique une injection de 0,15 de novarsénobenzol. Le 22 juin les lésions ont continué à s'étendre malgré cette thérapeutique ; novarsénobenzol, 0,30 ; le 28 juin, une troisième lésion ulcéreuse est apparue ; on fait néanmoins 0,45 de novarsénobenzol..

Le 1^{er} juillet, devant l'insuccès de la thérapeutique, on soumet la malade aux injections de muthanol ; dès la troisième injection, les ulcérations sont complètement cicatrisées.

Pathogénie

Nous allons essayer d'expliquer deux phénomènes complètement différents :

Celui d'arséno-résistance d'abord, celui de l'augmentation de fréquence du phénomène ensuite.

A. — Quelles sont les raisons que l'on peut invoquer en faveur de l'arséno-résistance ? La première qui se présente à nos yeux est la valeur du produit. Cependant, il est compréhensible que le novarsénobenzol agissant sur certaines syphilis alors que dans d'autres cas il n'a aucune efficacité, le médicament seul ne peut être la cause de l'arséno-résistance. Nous devons donc incriminer d'autres facteurs.

Et nous sommes ainsi amenés à examiner : le terrain, c'est-à-dire l'organisme et le germe, c'est-à-dire le tréponème. En effet, YERNAUX prétend que l'inactivité de l'arsenic doit être due à « un état spécial de l'organisme ne transformant par les arsénobenzènes de façon à les rendre spirillicides ». D'autres auteurs pensent, au contraire, que le phénomène serait dû à une résistance particulière du tréponème.

Il est assez difficile de séparer dans la pathogénie de l'arséno-résistance, la part qui revient au terrain de

celle qui revient au germe. Comme nous allons le voir, d'ailleurs dans la plupart des cas on doit mettre en cause l'un ou l'autre de ces facteurs.

Examinons donc chacun des trois principaux facteurs et voyons ce que nous pouvons retirer de chacun d'eux au point de vue pathogénique.

1° Le médicament

Le défaut incombant au médicament a déjà été étudié par MM. NICOLAS et QUEYRAT.

Les fabricants de dérivés arsénicaux, dans le désir de diminuer la toxicité du novarsénobenzol, ont perfectionné la fabrication primitive et l'on était en droit d'attendre que « cette diminution voulue de la toxicité du 914 » entraînaît une diminution de son activité. Mais les fabricants répondaient par un argument très juste, à savoir que si la toxicité du médicament avait diminué, le pouvoir spirillicide expérimental était resté le même. Les cliniciens vérifièrent par la pratique cet argument des producteurs d'arsénobenzènes. Ainsi, les constatations de M. le Professeur NICOLAS montrent que ce 914, tout en se montrant insuffisant chez les arséno-résistants et les arséno-récidivants « donne encore chez beaucoup de malades, des résultats remarquables ».

Cependant, à la Société de Dermatologie de Paris, quand M. le Professeur NICOLAS souleva cette question, M. QUEYRAT, dans la discussion qui suivit, ajouta : « Les fabricants, aujourd'hui cherchent avant tout à fournir

aux médecins des produits qui ne provoquent pas de réactions chez les malades. Mais s'ils arrivent à fabriquer des médicaments peu organotropes — comme disait EHRLICH — il s'ensuit, par une réciproque regrettable, que les médicaments sont très peu tréponé-motropes.

Dans le même ordre d'idées, L.-M. BONNET (de Lyon), a remarqué que « ce qui a diminué, ce n'est pas l'activité du produit, c'est sa *constance d'efficacité* ».

Les auteurs ont constaté de même, que ce n'est pas telle marque de 914 pour laquelle le malade présente de la résistance, mais pour toutes les marques de novarsénobenzol.

M. NICOLAS a dit à ce sujet: « C'est ainsi que chez un de nos syphilitiques arséno-résistant, nous avons essayé sans plus de succès le rhodarsan, le novarsénobenzol et même le néosalvarsan allemand ».

On pourrait alors incriminer non la marque du médicament employé, mais la série. En réalité, la pratique médicale a aussi montré que les boîtes de produit d'une série avaient une action efficace sur la syphilis de certains malades, alors qu'elles se montraient sans aucune action sur d'autres.

Dé même, tous les dérivés de la série des arsénobenzènes peuvent être incriminés. En effet certains auteurs semblent admettre que l'arséno-résistance n'existe que depuis le moment où le 914 est entré dans la thérapeutique. Cependant, déjà entre 1910 et 1914, GAUCHER collectionnait les observations d'arséno-résistance dues au 606 — et SILBERSTEIN, en 1924, publiait son gros mémoire sur le même sujet.

M. GUGEROT dans une leçon clinique dit: « Ce n'est pas la faute du 914, car trois de nos malades arsénorésistants au 914 le furent aussi au 606, au sulfarsénol, au salvarsan-natrium et au néosilbersalvarasan ».

Malheureusement, les auteurs ont pu constater qu'il n'existait pas de syphilis résistant seulement aux arsénobenzencs, car nombreuses sont les observations de malades pluri-résistants, c'est-à-dire résistant à l'arsenic, au mercure et au bismuth.

Les syphilis pluri-résistantes sur lesquelles l'arsenic et le mercure n'ont aucune action sont moins rares que celles qui résistent à l'arsénobenzol et au bismuth. Sans que ces dernières soient exceptionnelles. Cependant, le cas d'arséno-bismutho-résistance associés est assez rare, puisque dans la plupart des cas d'arsénorésistance, le bismuth fait merveille.

L'observation de M. MILIAN que nous publions plus haut est un exemple d'arséno-hydrargiorésistance-associées.

OBSERVATION X

(Publiée par MM. LORTAT-JACOB et SOLENTE.)

Ouvrier de 23 ans, vu le 3 septembre 1928 pour un chancre syphilitique typique du sillon, remontant à trois semaines. Wassermann, Hecht et Meinicke négatifs. Ce malade reçoit 4 gr. de rhodarsan, dont une dose de 1 gr. 05. Un mois après la fin de cette série, le malade revient porteur d'érosions autour du méat, de plaques muqueuses buccales, de placards papulo-squameux au niveau des membres, hyperkératosiques et fissuaires au niveau des paumes des mains et du pourtour des genoux. Du 24 octobre au 9 novembre on pratique quatre injections de CyHg; au cours de celles-ci les lésions continuent à se développer: présence de tréponèmes sur les éro-

sions entourant le méat. Le 16 novembre, on commence une série bi-hebdomadaire de bismuth liposobuble. Dès le 30 novembre, après la troisième injection, guérison presque complète des érosions entourant le méat ; cicatrisation des plaques muqueuses ; guérison des placards psoriasiformes. Le Bordet-Wassermann et le Hetch étaient alors devenus positifs.

OBSERVATION XI

(Publiée par MM. LÉVY et METZGER.)

Homme de 35 ans, vu le 2 mars 1925 pour un chancre induré du sillon balano-préputial s'accompagnant de roséole et d'un Bordet-Wassermann fortement positif. On le traite par le rhodarsan et l'oléo-Bi. Le 12 mars, après 1 gr. 35 de rhodarsan et trois injections d'oléo-Bi la roséole a disparu, mais le chancre ne s'est pas modifié. Après 3 gr. 75 de rhodarsan et dix injections d'oléo-Bi le chancre reste floride. Plusieurs examens ultra-microscopiques n'arrivent plus à déceler de tréponèmes, mais la biopsie confirme qu'il s'agit d'un chancre syphilitique absolument typique. Le 15 avril le malade a reçu 5 gr. 55 de rhodarsan et dix injections d'oléo-Bi. On note à ce moment : « son chancre est peut-être un peu moins beau mais pourrait encore servir pour la démonstration d'un accident primaire typique à sa période d'état. Devant cet échec manifeste de la thérapie arsenicale et bismuthique nous nous décidons à recourir au CyHg. Après trois injections nous avons été satisfait de voir apparaître un liseré d'épidermation ; dix injections de CyHg ont suffi pour cicatrifier à peu près complètement l'accident primitif ».

OBSERVATION XII

(Publiée par M. le Professeur NICOLAS, J. LACASSAGNE
et FROMENT.)

Nous avons observé récemment un malade qui, traité correctement pour un chancre syphilitique accompagné de roséole (4 gr. 50 de novar, dont deux doses de 0,90), revient un

mois après environ, à la fin de cette première série, porteur de trois papules frontales saillantes et de plaques muqueuses. Ce malade, qui s'avérait ainsi légèrement arséno-résistant, fut également bismutho-résistant (les lésions continuèrent en effet à croître malgré quatre injections de muthanol alors pratiquées à trois ou quatre jours d'intervalle) et peu sensible au mercure. En effet, après échec du muthanol, on lui fit tous les deux jours une injection de CyHg : or, les quatre premières injections n'amènèrent pas d'amélioration sensible ; deux injections alors essayées en désespoir de cause donnèrent chacune un coup de fouet aux lésions qui ne s'effacèrent lentement qu'au bout d'une vingtaine d'injections de CyHg . Ce malade, qui vient d'avoir 32 injections successives de cyanure, est à l'heure actuelle à peine guéri ; pour combien de temps ? nous nous le demandons.

Ainsi donc, dans tous les cas de syphilis pluri-résistantes, cités ci-dessus, on ne peut réellement pas invoquer une défaillance du médicament, puisque le malade montre une résistance soit à l'arsenic et au mercure, soit à l'arsenic et au bismuth, soit même aux trois produits.

Il est donc évident que l'on ne peut rendre responsable que le terrain, c'est-à-dire l'organisme du malade, ou le germe, c'est-à-dire le tréponème.

2° Le terrain

Plusieurs auteurs, dont YERNAUX, que nous avons déjà cité, croient à une incapacité de l'organisme.

Ainsi, nous serions en présence d'une modification du terrain qui ne permettrait pas l'assimilation des

arsénobenzencs de façon à leur donner un pouvoir spirillicide.

Pour M. GOUGEROT, cette incapacité de l'organisme serait la cause principale. Dans un de ses articles, il cite l'exemple d'un malade qu'il a suivi avec MM. Jean MEYER et WEILL-SPIRE. Ce malade syphilitique primaire était arséno-résistant. Le 914 permettait l'éclosion d'accidents secondaires, le bismuth se montrait totalement inefficace, et n'empêchait pas l'apparition de papules et d'une phlébite de la jambe, le cyanure de mercure n'avait pas plus d'action, l'autohémothérapie et la protéinothérapie, sous forme d'injection dermique de 0 gr. 02 d'hémostyl suivant la technique de DUJARDIN et DECAMP, permettait au mercure, jusqu'à inactif, de le guérir de ces accidents pluri-résistants.

Et l'auteur concluait: « On a l'impression que ces médications ont transformé le terrain, rendant allergique cet homme qui était anallergique ».

Toutefois, si l'incapacité du terrain garde un grand intérêt, elle ne peut être la seule en cause et la question de la spécialisation du virus reste quand même entière.

Cette théorie de la spécialisation du virus a amené de nombreuses études.

EHRlich et HATA ont créé des races de tréponèmes et spirilles arséno-résistants, ce qui prouverait expérimentalement d'abord, que les doses trop faibles au début de la cure et pendant toute la cure, et aussi, que les doses totales trop petites permettraient au tréponème de s'accoutumer à l'arsenic.

Mais cette explication est fausse pour la majorité des

cas, car la plus grande partie des arséno-résistants ont au moins reçu les doses classiques d'arsénobenzènes, s'ils n'ont pas reçu des doses plus élevées.

D'ailleurs, MM. LOUIS FOURNIER et GUÉNOT, Marcel PINARD, VERNIER et Mlle VERSINI, l'ont montré dans leurs observations.

Enfin, une observation curieuse de PANAGIOTIS PHOTINOS montre bien que ce n'est pas par insuffisance de doses et de doses totales que la malade est arséno-résistante.

Il s'agit d'une malade présentant des syphilides tertiaires, ulcerogommeuses, multiples du cuir chevelu et des épaules, qui a reçu en 6 ans 229 injections d'arsenic presque toutes de 0 gr. 90, qui a ainsi totalisé 190 gr. de 914, sans guérir complètement et conservant un Bordet-Wassermann toujours positif.

Dès lors, puisque nous ne pouvons invoquer l'insuffisance des doses des arsénobenzènes, nous allons essayer de l'expliquer par la transmission de virus arséno-résistants. Ces observations peuvent permettre de savoir exactement si nous devons incriminer le virus ou le terrain.

3^o Le germe

M. le Professeur NICOLAS s'exprime en ces termes :
« pour départager avec certitude dans un cas donné,
« le rôle du terrain et celui du spirille, il y a un point
« à élucider et un seul peut-être; c'est le suivant: la
« syphilis du conjoint est-elle arséno-résistante? »

Le seul facteur en cause est bien le tréponème; comment ne pas le rendre responsable de ce cas d'arséno-résistance conjugale bilatérale. Cependant, il n'en est pas toujours de même. Il arrive que l'un des conjoints soit arséno-résistant et l'autre arséno-sensible, dès lors, nous sommes amenés à attribuer au terrain sur lequel évolue la syphilis, la part qui lui revient.

Ainsi, dans 4 cas, M. le Professeur NICOLAS constatant une arséno-résistance bilatérale a été frappé presque toujours par l'analogie des évolutions des deux syphilitiques, — ainsi que le montreront les deux observations suivantes — et a été amené à écrire :

« Ainsi y aurait-il intérêt à rechercher dans tous les
« cas de syphilis arséno-résistante, comment se com-
« portent les tréponèmes du contaminateur et du con-
« taminé ». (M. NICOLAS).

OBSERVATION XIII

(Publiée par M. le Professeur NICOLAS, J. LACASSAGNE
et FROMENT.)

Tr... Ralou, 26 ans, est vu le 17 juin 1929 pour un chancre syphilitique (présence de tréponèmes à l'examen ultra-microscopique) du sillon datant de un mois. Pas d'accidents secondaires. Traitement par le novarsénobenzol : 0 gr. 30 le 19 juin ; 0 gr. 45 le 22 juin ; 0 gr. 60 le 29 juin ; le chancre est alors presque cicatrisé ; 0 gr. 75 le 9 juillet ; 0 gr. 90 le 12 juillet. Le 9 août, le malade revient pour des lésions secondaires siégeant sur le gland. On le met alors au muthanol qui fait rapidement disparaître les accidents : la série de douze injections est terminée le 2 septembre. Le 13 octobre le malade revient porteur d'une plaque muqueuse typique siégeant sur la lèvre inférieure ; les injections du muthanol sont reprises et font en quelques jours disparaître la lésion.

OBSERVATION XIV

(Publiée par M. le Professeur NICOLAS, J. LACASSAGNE
et FROMENT.)

Mlle Pi..., 19 ans, amie du précédent, est vue le 19 août pour chancre du col. On institue un traitement par le novarsol : 0 gr. 15 le 5 août ; 0 gr. 30 le 8 août ; 0 gr. 45 le 12 août ; 0 gr. 60 le 19 août ; le 24 août on note l'apparition d'une roséole; on pratique néanmoins une injection de 0 gr. 75 de novarsol.

Le 31 août, l'éruption a disparu: 0 gr. 90 de novars, 0 gr. 90 le 7 septembre; 0 gr. 90 le 17 septembre. Le 18 octobre, la malade revient présentant depuis quatre jours une roséole de retour, à grands éléments disséminés, typiques, des plaques muqueuses labiales et des syphilides cornées palmaires et plantaires. Un traitement par le muthanol est alors institué, qui améliore lentement les lésions.

De nombreux auteurs ont fait connaître des cas semblables, GERBON a publié une des premières observations longuement suivie, et, récemment, HUF-SCHMIDT (Soc. Derm., 1929) et LEGRAIN (Soc. Derm., 1930). GOUGEROT écrit à ce sujet: « Nous avons suivi un malade qui, guéri par l'arsenic, puis, non traité et négligent, est devenu arséno-résistant secondaire et a donnée à sa maîtresse une syphilis arséno-résistante d'emblée ».

Mais, dans le même article, GOUGEROT écrit encore :
« J'ai vu plusieurs exemples de malades arséno-résis-
« tants alors que le ou la contagionnante n'était pas
« arséno-résistant, le virus n'avait rien de spécial. Il
« est devenu arséno-résistant chez le contagionné.
« GILBERT a cité un cas identique: une prostituée dont

« la syphilis n'était pas arséno-résistante a contaminé
« un jeune homme dont la syphilis est rebelle à l'ar-
« senic ».

Plus loin, GOUGEROT cite des cas d'hérédo-syphilitiques frères ou sœurs, qui présentent de semblables différences: « Chez trois hérédo-syphilitiques, deux sont arséno-sensibles, une sœur a des gommés ulcérées des jambes, arséno-résistantes, toutes qui guérissent par le bismuth et Hg ».

Toutefois, jusqu'à présent, GOUGEROT paraît être un des seuls à avoir publié des cas de syphilis arséno-résistante unilatérale.

B. — Malgré tout, cette arséno-résistance constatée depuis l'avènement de la thérapeutique arsenicale « paraît bien avoir considérablement augmenté de fréquence » (M. le Professeur NICOLAS). Il nous est cependant difficile d'incriminer de mystérieuses modifications de terrain et inévitablement, nous sommes amenés à mettre en cause dans un certain nombre de cas « une mithridatisation du tréponème ».

Comme nous l'avons dit plus haut, expérimentalement, EHRLICH et HATA ont vérifié ce fait.

Cliniquement, il pourrait en être de même et M. L. M. Bonnet s'exprime en ces termes: « on conçoit fort
« bien qu'une souche de tréponèmes soumise un très
« grand nombre de fois (sur des malades successifs)
« à des doses non stérilisantes de novarsénobenzol,
« finissent par y devenir insensible ».

Les cas de syphilis conjugale arséno-résistantes sembleraient bien illustrer cette hypothèse. Malgré cela, cette mithridatisation du germe, si elle existe, ne peut

être la seule cause de l'augmentation de fréquence du phénomène.

Nous pouvons réfuter aussi l'hypothèse que l'on ne manque pas d'établir sur les modifications subies par le novarsénobenzol. Comme nous l'avons dit précédemment, on peut éliminer « une mauvaise série d'ampoules, et aussi un arséno-résistance de marque » car nous avons pu citer plus haut l'exemple du malade de M. le Professeur NICOLAS, qui a résisté à plusieurs autres variétés d'arséno-bénzenes.

De même, nous rejetons l'opinion de ceux qui croient voir dans l'arséno-résistance un phénomène dû à l'administration de doses insuffisantes du médicament. La plupart des malades reçoivent comme nous l'avons vu, des doses élevées de novarsénobenzol, témoin la malade de M. PANAGIOTIS PHOTINOS. D'autre part, les doses employées sont les mêmes qu'autrefois, et à cette époque on obtenait des résultats très satisfaisants.

La « diminution voulue de toxicité du 914 » ne peut non plus avoir entraîné une diminution parallèle de son efficacité thérapeutique. On a pu constater, en effet, que ce qui a diminué ce n'est pas l'efficacité du novarsénobenzol, mais bien comme le dit M. L. M. BONNET, « sa constance d'efficacité ».

Si ce produit est inopérant chez certains malades, il rend de réels services chez d'autres et, en fait, nous ne pouvons plus incriminer que deux facteurs: ce sont le terrain (l'organisme) ou le germe (le tréponème).

En conclusion, nous pouvons dire: « que la pathogénie est complexe et qu'interviennent encore des fac-

teurs inconnus » (M. GOUGEROT). Dans un de ses articles sur la question, M. le Professeur NICOLAS conclut en disant que : « la question du médicament indiscutable, étant mise à part, il nous paraît exister un « moyen simple de savoir s'il faut dans un cas donné « d'arséno-résistance incriminer le tréponème en « cause ou l'organisme du malade, c'est d'étudier « systématiquement, et toutes les fois que pareille « étude est possible, comment se comporte la syphilis du contagionnant et celle du contagionné ».

Pronostic

En pratique, on redoute toujours ces syphilis arséno-résistantes ou récidivantes, malgré l'arsenal thérapeutique actuel. Car si des syphilis uni ou bi-résistantes sont facilement traitables par les produits actifs que nous avons sous la main, on connaît dans la littérature médicale des cas de trirésistance, où, arsenobenzol, mercure, et bismuth, successivement essayés, n'ont produit aucun effet. Ces syphilis trirésistantes heureusement exceptionnelles, « syphilis implacables » de M. GOUGEROT, sont un des écueils de la médecine contemporaine. Cependant, ce mauvais pronostic peut être transformé et le thérapeute, avec de la patience, des traitements variés, prolongés et répétés, peut arriver à des résultats très satisfaisants, témoin le malade trirésistant dont nous parlons plus haut, de M. GOUGEROT, Jean MEYER et WEILL-SPIRE.

Toutefois, le pronostic, devant un arséno-résistant ou récidivant, sera toujours réservé et comme ces syphilis exigent un traitement très prolongé, nous nous verrons obligés d'exiger du malade des conditions plus sévères dans ses rapports avec la société, et en particulier, au point de vue du mariage, qui sera retardé.

Conséquences pratiques

Etant donné que l'arséno-résistance est fréquente, qu'elle peut apparaître à toutes les époques de la syphilis, que l'on peut avoir tous les degrés depuis le Bordet-Wassermann irréductiblement positif, jusqu'aux formes les plus sévères, toutes les variétés de formes cliniques, le thérapeute pourrait se croire obligé d'abandonner la médication par les arséno-benzènes.

Il ressort de notre travail, que le traitement d'attaque lui-même paraît ne pas devoir être modifié.

« Il faut simplement surveiller de près l'action de « la thérapeutique; afin de la modifier dès qu'elle « s'avère inefficace ou seulement d'efficacité douteuse » (M. le Professeur NICOLAS). Devant une syphilis arséno-résistante, il n'est pas nécessaire d'augmenter les doses de 914. En effet, si un syphilitique n'est pas franchement et progressivement amélioré par des doses faites suivant la technique classique à intervalles judicieux et allant croissant jusqu'à 0 gr. 90, c'est qu'elle est « résistante ».

M. le Professeur NICOLAS pense « plutôt que d'atteindre des doses de 914 qui pourraient être dangereuses

(n'oublions pas que les Allemands écrivent sur la notice accompagnant le néosalvarsan, que des doses supérieures à 0,60 chez l'homme et à 0,45 chez la femme ne doivent être employées que très exceptionnellement) et qui malgré tout ne seraient pas très actives, mieux vaut faire usage du bismuth qui, à doses infiniment plus faibles, inoffensives, donnera presque toujours dans ces cas, des résultats fort supérieurs ».

En effet, M. GUGEROT raconte l'histoire d'un malade de FOURNIER, qui en 4 ans avait reçu plus de 700 injections soit d'arsenic, soit mercure et qui a guéri après 4 injections de tartro-bismuthate.

Cependant, il ne semble pas que systématiquement, on doive appliquer un traitement mixte conjugué — arséno-mercuriel ou arséno-bismuthique — bien que de nombreux médecins avec MM. GUGEROT et RAVAUT associent d'emblée à l'arsenic le bismuth ou le mercure. En effet, théoriquement, cette méthode, qui a des avantages, présente dans les cas ordinaires un inconvénient certain. L'action est plus rapide, mais on est réduit à ignorer le degré d'activité comparée du novarsénobenzol, ou du bismuth par exemple — qui varie avec chaque cas particulier, ce qui peut gêner considérablement l'établissement du traitement de fond — car on peut arriver à continuer un traitement arsénobenzolique inopérant et laisser ainsi évoluer à bas bruit la syphilis. C'est pour cela qu'un certain nombre d'auteurs, dont MM. IGONET, CHARLET et PETGES, et qui instituent d'emblée un traitement mixte, n'ont jamais rencontré dans la pratique médicale courante des cas d'arséno-résistance.

Dans la majorité des cas de syphilis évolutive, M. le Professeur NICOLAS croit que l'arsénobenzol est encore indiqué, « mais sous la condition d'une surveillance attentive du malade et d'un changement de thérapeutique si elle s'avère inefficace ».

Comme dans toute maladie, on ne se trouve pas ici en présence d'un seul cas, mais d'un nombre de cas différents et seul le médecin traitant devra agir avec doigté et discerner le traitement le plus efficace qu'il pourra appliquer.

Enfin, M. GOUGEROT conseille dans les cas de malades résistants, l'essai de modification du terrain par la protéinothérapie et l'autohémothérapie, de même l'emploi de l'opothérapie pluriglandulaire et de l'insuline pour corriger les troubles humoraux et viscéraux. Il cite de nombreux auteurs qui ont obtenu de très bons résultats avec la chimiothérapie.

A la fin de l'exposé de ces conséquences pratiques, il nous semble devoir attirer l'attention sur deux ordres de faits:

1° Sur les difficultés de diagnostic dont peut être responsable l'arséno-résistance.

2° Sur le rôle possible de cette arséno-résistance dans la recrudescence de la syphilis que l'on constate depuis quelque temps.

1° Dans certains cas, on se trouve en présence d'un malade présentant une ulcération des lèvres, de la langue par exemple, on veut faire un diagnostic entre le cancer et la syphilis. On essaye un traitement

d'épreuve, au novarsénobenzol pour appuyer le diagnostic.

« Ce traitement d'épreuve n'a pas d'action nette; « on se croit autorisé à éliminer le diagnostic de syphilis, or il s'agit seulement d'une syphilis arséno-résistante » (M. le Professeur NICOLAS).

Si l'on est prévenu, il sera impossible de faire une semblable erreur de diagnostic; M. GOUGEROT dit: « Au point de vue du diagnostic par traitement d'épreuve, il faut se souvenir que l'échec d'un traitement arsenical n'élimine pas forcément le diagnostic de syphilis ».

Parfois, le médecin peut avoir affaire à un malade qui a déjà subi une cure arsenicale correcte qui a guéri l'accident initial pour lequel on le soignait et qui quelques jours après se montre porteur d'une éruption papulo-squameuse, ou papulo-croûteuse. « S'agit-il de novarsénobenzolide ou d'une récurrence précoce d'accidents secondaires témoignant d'une arséno-résistance ? » (M. le Professeur NICOLAS).

Trop souvent, le problème sera extrêmement difficile à résoudre.

2° Il ne semble pas impossible que l'arséno-résistance ne soit un des facteurs importants de la recrudescence de la syphilis, M. le Professeur NICOLAS a déjà signalé ce fait et M. HUGANEL est revenu sur ce point.

Depuis longtemps, on savait qu'un malade qui venait de subir une série d'injections de novarsénobenzol n'était pas guéri, mais l'expérience journalière nous montre qu'il n'est même pas au lendemain de son trai-

tement à l'abri d'une récurrence de lésions contagieuses.

Comme on le voit, le problème de l'arséno-résistance est excessivement complexe et le pronostic reste pour le médecin un objet de doigté, d'attention et de surveillance du malade.

Conclusions

L'arséno-résistance se présentant aux cliniciens sous les trois formes que nous avons essayé d'expliquer :

- a) arséno-récidive,
 - b) arséno-résistance caractérisée,
 - c) arséno-activation ou stimulo-arséno-résistance,
- nous sommes amenés à conclure :

I. — Devant un malade porteur de lésions syphilitiques, le médecin traitant pourra faire un traitement par l'arsénobenzol, ce qui permettra ainsi de tater la sensibilité de ce malade à l'égard de ce médicament.

II. — Si au cours de cette première cure arsenicale, on ne constate pas de résultats appréciables ou si les accidents récidivent trop rapidement et que l'on soit en présence d'une des trois modalités d'arséno-résistance, on délaissera l'arsénobenzol pour le bismuth ou le mercure.

III. — Contrairement à nombre d'auteurs, nous ne croyons pas qu'en dehors des cas très graves, où il y a intérêt à frapper vite et qui font qu'il est indiqué d'employer d'emblée le traitement mixte, on doive recourir à ce dernier : Il masque l'arséno ou bismutho-résistance, et d'autre part, en l'employant, on ne fait qu'additionner les actions toxiques des médicaments simultanément employés, chose inutile et même dangereuse.

IV. — Les auteurs qui écrivent n'avoir jamais observé d'arséno-résistance, en employant dès le début le traitement mixte, semblent avoir négligé dans leur conclusions le fait capital que donne cette manière de faire, l'arséno-résistance si elle existe est masquée par l'activité thérapeutique du second ou troisième médicament associé.

V. — Dans les cas graves, nécessitant une intervention prompte, on fera appel au traitement mixte et en particulier arséno-bismuthique, car ne pouvant prévoir avant si le malade sera ou non arséno ou bismutho-résistant, on devra lui offrir toutes les chances possibles de guérison, malgré la double action toxique mise en jeu.

VI. — Devant l'échec de la thérapeutique par les arsénobenzols, par le bismuth, ou par le mercure, dans les cas de malades pluri-résistants, on fera appel à d'autres méthodes de traitement, par exemple à la protéinothérapie.

VII. — En présence de certaines lésions dont le diagnostic est difficile, on devra envisager la possibilité de la syphilis et ne pas la rejeter d'emblée en faveur d'un néoplasme par exemple, même si le traitement d'attaque par l'arsénobenzol a échoué.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
J. NICOLAS.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 21 Octobre 1930.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

- ARISTOFF. — Contribution à l'étude des syphilis arséno-résistantes (*Thèse*, Paris, 1930).
- L.-M. BONNET. — Sur la fréquence actuelle des syphilis arséno-résistantes (*Lyon Médical*, 4 septembre 1927).
- R. COLETTE. — Contribution à l'étude des syphilis arséno-résistantes (*Thèse*, Paris, 1923).
- A. FOURNIER. — Deux observations d'arséno-résistance (*Marseille Médical*, 5 janvier 1929).
- A. GALLIOT. — Un nouveau cas de syphilis implacable (*Journal de Médecine de Paris*, 1^{er} mars 1926).
- P. GIRARDY. — Syphilome tertiaire, chancroforme apparu 17 ans après le chancre au cours d'un traitement hydragyro-bismuthique (*Ann. Derm.* 1928, page 589).
- H. GOUGEROT. — Syphilis demi-arséno-résistante. Utilité des associations médicamenteuses dans le traitement de la syphilis (*Bull. Gén. de Thérap.*, 1924, p. 49).
- H. GOUGEROT et GERAY. — Syphilis arséno-résistante guérie par le bismuth. Virus spécialisé (*Paris Médical*, 1923, p. 209).
- H. GOUGEROT et FERNET. — Syphilis primaires retardées. Echecs des traitements prophylactiques trop courts, moyens d'y remédier (*Journal des Praticiens*, 1923, p. 850).
- H. GOUGEROT et FERNET. — Syphilis arséno-résistantes et arséno-récidivantes avec exacerbation de l'éruption à chaque injection d'arsenic. Réaction de résistance (*Ann. des maladies vén.*, juillet 1924).
- H. GOUGEROT et Ed. PEYRE. — Protéinothérapie de la syphilis (*Monde Médical*, 1^{er} février 1928).

- GOUGEROT, BURNIER, RAGU et WEILL. — Nouveaux cas de syphilis arséno-résistantes (*Bull. de la Soc. de Derm.*, avril 1930).
- Syphilis arséno-récidivantes (*Ann. des maladies vén.*, mai 1930).
- H. GOUGEROT. — Quelques notions de pratique sur les arséno-résistants et arséno-récidivants et leurs dangers (*Journal des Praticiens*, 13 septembre 1930).
- GUIBERT. — Sur un cas d'arséno et hydrargyro-résistance cédant au traitement par le bismuth (*Ann. de Derm.*, 1922, p. 126).
- HUDELO et RABUT. — Sérologie comparée des récidives secondaires chez des syphilis traitées (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1924, p. 214).
- L. HUFGANEL. — Récidives des lésions contagieuses au cours des traitements de la syphilis (*Prat. Méd. Franç.*, septembre 1928).
- A propos de la syphilis conjugale arséno-résistante (*Bull. de la Soc. Derm.*, 1930, p. 647).
- HUFSCMIDT. — Syphilis conjugale arséno-résistante (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1929, p. 399).
- IGONET et CHARLET. — Dix ans de prophylaxie anti-vénérienne officielle dans la région avignonnaise (*Cahier de pratique médico-chirurgicale*, 15 sep. et 15 oct. 1929).
- LACAPÈRE. — Quelques échecs des arséno-benzènes dans le traitement de la syphilis (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1922, p. 278).
- Syphilis secondaire arséno-résistante avec Bordet-Wassermann et Hechts négatifs (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1924, p. 267).
- Ch. LAURENT. — Un cas de syphilis implacable (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1929, p. 338).
- LAVAUX. — Thèse. Paris, 1921.
- LEGRAIN. — Syphilis conjugale arséno-résistante (*Bull. de la Soc. fr. de Derm.*, 1930, p. 395).
- LÉVY et METZGER. — Chancre syphilitique arséno-résistant et bismutho-résistant, guérison par le CyHg (*Bull. de la Soc. de Derm.*, Strasbourg, 1923, p. 111).
- LORTAT-JACOB et ROBERTI. — Un cas de bismutho-résistance (*Soc. Méd. des Hôp.*, 20 octobre 1920).

- Traitement d'attaque de la syphilis par le bismuth (*C. R. de la réunion de Derm. de Strasbourg*, 8 juin 1930).
- LORTAT-JACOB et SOLENTE. — Association d'arséno-résistance et négativité de Wassermann au cours de syphilis récente (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1928, p. 899).
- LOUSTE. — Efficacité du bismuth chez les arséno-résistants et arséno-récidivants (*C. R. du II^e Congrès de Derm.*, Strasbourg, 1923, p. 482).
- MILIAN. — Arséno-résistance d'une lésion syphilitique secondaire de la verge. Guérison rapide par le bismuth (*Rev. Franç. de Derm.*, 4 avril 1929).
- Les conflits thérapeutiques dans la syphilis (*Arch. Derm. de l'Hôp. Saint-Louis*, juillet 1929, p. 232).
- Activation de la syphilis par le traitement anti-syphilitique (*Paris Médical*, 14 janvier 1928).
- MINASSIAN. — Cas notables de manifestations syphilitiques arséno-résistantes guéries par le bismuth (*Giorn. Ital. delle Mal. Vener.*, 1924, fasc. I).
- J. NICOLAS, MOUTOT et DURAND. — *Thérapeutique de la syphilis et des maladies vénériennes*, 1928.
- J. NICOLAS et J. LACASSAGNE. — Syphilis arséno-résistante (*Marseille Médical*, 15 mars 1928).
- J. NICOLAS, G. MASSIA et J. LACASSAGNE. — Sur la fréquence croissante des syphilis arséno-résistantes dans la région lyonnaise (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1928, p. 132).
- J. NICOLAS, J. LACASSAGNE et R. FROMENT. — Les syphilis novarséno-résistantes (*Presse Médicale*, 16 avril 1930).
- J. NICOLAS et J. LACASSAGNE. — Arséno-résistance et bismuthothérapie (*C. R. de la réunion de Derm. de Strasbourg*, 8 juin 1930).
- PETGES. — La place de la médication bismuthique dans le traitement de la syphilis (*C. R. de la réunion de Derm. de Strasbourg*, 8 juin 1930).
- M. PINARD, VERNIER et Mlle VERSINI. — Syphilis arséno-résistantes (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1929, p. 34).
- M. PINARD et DEGUIGNARD. — Syphilis expérimentale arséno-résistante chez l'homme (*Soc. Méd. des Hôp.*, 10 novembre 1921).

- RAVAUT. — L'arséno-résistance au cours du traitement, la syphilis par l'Hectine et l'arséno-benzol (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1910, p. 693).
- SÉZARY. — Le traitement mixte conjugué arséno-bismuthique dans la syphilis (*C. R. de la réunion de Derm. de Strasbourg*, 8 juin 1930).
- SILBERSTEIN. — Zur Frage der Salvarsan résistenten Lues (*Arc. für Derm. und Syphilis*, 1924, p. 116).
- SIMON et BRALÈZ. — Manifestations syphilitiques secondaires apparues en plein traitement bismuthique (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1925, p. 130).
- J. WATRIN. — A propos de l'arséno-résistance (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1928, p. 519).
- WESSENBACH et BASCH. — Sursensibilité multiple aux médicaments antisyphilitiques, spécialement au bismuth et à l'arsenic (*C. R. de la réunion de Derm. de Strasbourg*, 8 juin 1930).
-

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos	9
Introduction	11
Historique	13
Etude clinique.....	15
Pathogénie	29
Pronostic	43
Conséquences pratiques.....	45
Conclusions	51
Bibliographie	53



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

« 42, QUAI GAILLETON »

• • • • • LYON • • • • •



